Les étapes de la vie génitale : de la puberté à la ménopause

Comité éditorial pédagogique de l'UVMaF

Date de création du document 2011-1012

Table des matières

I PUBERTÉ (ENFANCE ADOLESCENCE)

I.1 DÉFINITION ET GÉNÉRALITÉS

Définition : C'est l'ensemble des manifestations cliniques et biologiques qui mènent de la quiescence infantile à la capacité reproductive.

Plus précisément, la puberté désigne l'ensemble des phénomènes physiques et psychiques qui définissent le passage de l'état d'enfant à l'état d'adulte aboutissant à l'acquisition de la taille définitive et de la fonction de reproduction. Cette période, qui dure environ 4 ans, se caractérise par une accélération de la vitesse de croissance contemporaine de l'apparition des caractères sexuels secondaires.

Le développement pubertaire est contrôlé par des facteurs neuroendocriniens et endocriniens. Le déclenchement de la puberté est caractérisé par la réactivation de la fonction gonadotrope après une période de quiescence qui débute au 4-6ème mois post natal et dure toute l'enfance.

Les transformations corporelles de la puberté s'accompagnent et déclenchent des transformations psychiques chez l'enfant devenant adulte par le passage de l'adolescence et contribuent à la construction de son identité personnelle en particulier sexuelle. C'est l'apparition des premières règles chez la fille, des premières éjaculations chez le garçon qui signent véritablement l'avènement de la puberté vers 12 ans chez les filles, 14 ans chez les garçons.

En dehors de cela, les modifications somatiques pubertaires peuvent se regrouper en trois catégories : croissance staturale, évolution des caractères sexuels primaires (organes génitaux) et secondaires (voix, pilosité, seins, système musculaire).

La survenue d'une croissance staturale rapide inaugure la puberté. Cette croissance, dont le pic est actuellement plus précoce dans les milieux sociaux-économiques élevés, se situe vers 10 ans-10 ans et demi chez les filles et vers 12 ans – 12 ans et demi chez les garçons. Si le début de l'adolescence est ainsi clairement manifesté par l'apparition des caractères sexuels secondaires (stades I à V de Tanner) déclenchés par les processus neuro-hormonaux, sa terminaison dépend non seulement des mêmes facteurs qui provoquent l'arrêt de la croissance (soudure des cartilages), mais aussi de facteurs psychologiques individuels et sociaux, largement déterminants à notre époque, tant du point de vue nutritionnel qu'environnemental et culturel.

Ainsi, il existe une grande variabilité inter-individuelle des transformations pubertaires selon les époques, selon les régions, selon les peuples ; dans nos sociétés occidentales, on assiste à un abaissement de l'âge de la puberté, une accélération de la croissance, une élévation de la taille.

I.2 PHYSIOLOGIE

La fonction sécrétoire de l'ovaire devient mature.

Figure 1 :

HYPOTHALAMUS

↓

Gn-RH (ou LH RH)

↓

HYPOPHYSE

↓

LH et FSH

↓

OVAIRES

↓

OESTROGENES (E2)

Source : UVMaF

Avant la puberté, deux phases d'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire se produisent :

- chez le fœtus à mi-gestation, la différenciation sexuelle concourt au développement du capital folliculaire.
- à la naissance, la disparition des oestrogènes maternels lève le rétrocontrôle et provoque une élévation de LH FSH et d'E2. C'est la crise génitale du nouveau-né.

Pendant toute l'enfance, cette fonction endocrinienne se stabilise.

La puberté surrénalienne (adrénarche) est le premier signe avant l'activation ovarienne.

La secrétion des androgènes surrénaliens (DHA et Delta-4 androsténedione) est augmentée. La pilosité pubienne se développe.

La puberté ovarienne correspond à une activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il y a une secrétion progressive de Gn-RH et une secrétion pulsatile de LH de plus en plus fréquente. La croissance folliculaire est stimulée ainsi que la secrétion d'oestrogènes. Ces derniers agissent alors sur les tissus cibles. Son mécanisme de déclenchement est encore aujourd'hui mal connu.

En fin de puberté, les mécanismes de feed-back négatif et positif apparaissent.

I.3 ASPECTS CLINIQUES DE LA PUBERTÉ

Cette période comporte plusieurs types de modifications.

- **Les modifications génitales :** acquisition de la maturation sexuelle

Les caractères sexuels secondaires se développent. Le bourgeon mammaire est le premier signe vers l'âge en moyenne de 10.9 ans (de 8.5 à 13.5 ans). La pilosité pubienne apparaît vers l'âge de 10.4 ans, puis la pilosité axillaire.

Les organes génitaux externes se modifient (horizontalisation vulvaire, développement des petites lèvres, présence d'une muqueuse luisante et rosée ainsi que de leucorrhées.)

L'utérus et les ovaires se développent et l'adolescente devient ménarche vers l'âge de 12.6 ans (de 10 à 15 ans). L'ovulation devient possible.

- **Les modifications corporelles :** poussée de croissance, modification de la silhouette et des proportions du corps

Sous l'influence de l'oestradiol, le gain statural est de 7 à 9 cm par an , alors qu'il était de 5 cm par an auparavant.. L'âge osseux progresse jusqu'à la période de fusion des cartilages de croissance. Le sésamoïde du pouce à 11 ans coïncide avec les premiers signes pubertaires.

- **Les modifications psychiques :** modifications de la personnalité et du comportement.

Le schéma corporel se modifie et des troubles relationnels peuvent apparaître.

Le début se situe en moyenne vers l'âge de :

- 9-10 ans pour les filles
- 12 ans pour les garçons.

Le processus dure environ 6 ans et est achevé, en moyenne vers 16 ans chez la fille, vers 18 ans chez le garçon.

I.4 ÉVALUATION DU DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE EN PRATIQUE COURANTE

Elle est obtenue par des moyens simples : l'observation et des mesures.

L'échelle de Tanner classifie en 5 stades les différentes étapes de la puberté.Les différents stades du développement pubertaire sont cotés de I (stade prépubère) à V (stade adulte).

Figure 2 : Échelle de Tanner

Stade	Pilosité pubienne chez l'homme	Pilosité pubienne chez la femme	Testicules et pénis chez l'homme	Développement des seins chez la femme
I	Absence de pilosité pubienne ; un fin duvet couvre la zone génitale.	Absence de pilosité pubienne.	Testicules, scrotum et pénis de taille prépubère.	Pas de seins, élévation éventuelle du mamelon et aréole petite et plate.
II	Quelques poils légèrement pigmentés, droits, allongés, en général à la base du pénis.	Quelques poils longs pigmentés, apparaissant sur le pourtour des grandes lèvres.	Croissance du scrotum et des testicules ; peau scrotale plus rouge et augmentation du volume du pénis.	Apparition du bourgeon mammaire. Le mamelon et l'aréole augmentent de diamètre et sont légèrement bombés.
III	Poils pubiens bien visibles, pigmentés, bouclés, étalés latéralement.	Augmentation de la pigmentation des poils pubiens, qui commencent à friser et n'occupent qu'une petite partie du pubis.	Croissance du pénis en longueur. Allongement du scrotum et augmentation du volume testiculaire.	Les bourgeons mammaires et l'aréole continuent de s'élargir. Le contour des seins ne se dessine pas encore.
IV	Pilosité de type adulte, plus drue.	Les poils pubiens continuent de friser et deviennent plus drus ; pilosité plus dense.	Le volume testiculaire et le scrotum continuent d'augmenter ; pigmentation plus marquée du scrotum ; le pénis continue de grandir et le contour du gland devient visible.	Projection antérieure de l'aréole et du mamelon pour former une seconde protubérance.
V	Pilosité adulte qui s'étend sur la surface interne des cuisses.	Pilosité de type adulte en triangle qui s'étend sur la surface interne des cuisses.	Les testicules, le scrotum et le pénis atteignent leur taille et leur forme adultes.	La protubérance aréolaire a disparu, le mamelon continue de saillir ; anatomie de type adulte.

créée par le pédiatre britannique James Mourilyan Tanner (1920-2010). (Source : Wikipédia. Puberté [Internet]. Wikipédia; 2010.)

À cette évaluation clinique est associée une évaluation paraclinique pouvant comporter :

- une évaluation de la maturation squelettique avec la radiographie de la main et du poignet gauches (par convention internationale),
- une étude de l'aspect des organes génitaux internes chez la fille par l'échographie pelvienne,

Enfin, mais surtout pour l'étude d'anomalies, les examens biologiques sont d'une grande utilité (dosage LH FSH, test au LH-RH, dosage d'E2)

Le taux d'oestradiol augmente tout au long de la puberté ; cependant sa variabilité dans le cycle nycthémère en fait un marqueur souvent difficile à interpréter :

- stade P 1 (9-11 ans) = 9 pg/ml (0-29)
- stade P 2 = 18.3 pg/ml (7-38)
- stade P 3 =26.8 pg/ml (16-44)
- stade P 4 =50 pg/ml (18-79)

- stade P 5 =60 pg/ml (9 à 125)

Le test LH-RH montre des réponses variant avec le stade pubertaire : avant la puberté, vers 10 ans, le pic de FSH est de 6.4UI/l (1.4 à 11.5) et celui de LH à 2.9 UI/l (1.7 à 5). Tout au long de la puberté, la réponse de la FSH se modifie peu atteignant 6.6 UI/l (3 à 13) à la fin de la puberté, tandis que la réponse en LH augmente progressivement pour atteidre 18 UI/l en fin de puberté (3.5 à 40).

La grande variation individuelle des réponses rend l'interprétation du test difficile. Il faut retenir comme signe de début de puberté une non-augmentation de la réponse FSH avec une augmentation franche de la réponse LH.

I.5 ANOMALIES DU DÉVELOPPEMENT PUBERTAIRE

I.5.1 La puberté précoce

Elle se définit par l'apparition d'un ou plusieurs caractères sexuels secondaires avant de l'âge de 8 ans . Elle peut être d'origine centrale ou périphérique.

La puberté précoce est dite vraie lorsqu'elle est d'origine centrale. Elle peut être complète ou correspondre uniquement au simple développement du bourgeon mammaire.

Dans 70 à 80 % des cas, elle est idiopathique. Dans les autres cas, elle est due à une lésion cérébrale.

La conduite à tenir consiste à :

- confirmer l'activité gonadique par la réalisation d'un frottis cervico vaginal, d'une échographie pelvienne et d'un dosage d'E2.
- affirmer l'origine centrale par un test LH-RH
- rechercher l'étiologie par la léalisation d'IRM et de scanner cérébral
- apprécier son évolutivité par une évaluation de la maturité squelettique

Le traitement a pour objectif de limiter le développement des caractères sexuels secondaires et la progression de la maturation osseuse par la prescription d'analogues LH-RH.

La puberté précoce d'origine périphérique est plutôt appelée pseudopuberté précoce. Elle peut être :

- isosexuelle . La sécrétion prématurée d'E2 déclenche le développement mammaire , vulvaire ainsi que des métrorragies. Le test LH-RH fait l'objet d'aucune réponse. Il faut rechercher une tumeur ovarienne ou surrénalienne.

- hétérosexuelle : Les androgènes surrénaliens sont secrétés anormalement ; la pilosité pubienne se développe excessivement ainsi que le clitoris.

I.5.2 Les retards pubertaires

Ils sont définis par l'absence d'apparition des caractères sexuels secondaires après l'âge de 13 ans.

Ils sont dus à une insuffisance gonadique :

- primitive en cas de dysgénésie gonadique du syndrôme de Turner, de dysgénésie gonadique pure à caryotype normal, de déficit en 17 α hydroxylase.
- acquise par traitement chimiothérapique, chirurgical, ou par irradiation. On la retrouve également dans les maladies auto immunes, ou la galactosémie congénitale.

Ils peuvent être dus aussi à un hypogonadisme hypogonadotrope :

- organique (congénital ou acquis après lésion intracranienne, irradiation)
- fonctionnel (retard pubertaire simple, maladie chronique, endocrinopathie, anorexie)

Le traitement a pour objectif de permettre à l'enfant d'avoir un développement de ses caractères sexuels secondaires et d'obtenir une fertilité ultérieure. Il ne débute que lorsque la jeune fille a atteint les conditions physiologiques de la puberté normale : taille d'au moins 1m40, âge osseux d'au moins 11 ans. La prescription est à base d'oestroprogestatifs.

II PÉRIODE D'ACTIVITÉ GÉNITALE

II.1 CYCLE MENSTRUEL : GÉNÉRALITÉS

Le cycle menstruel est l'ensemble des phénomènes physiologiques de la femme préparant son organisme à une éventuelle fécondation et survenant le plus souvent de façon périodique.

La manifestation la plus visible de ces modifications est la menstruation. Le cycle menstruel commence à la puberté et se termine à la ménopause par épuisement des follicules ovariens et par augmentation de résistance des follicules ovariens à l'action des gonadotrophines.

Une jeune fille est ménarche en moyenne à l'âge de 12.6 ans . Il existe de grandes variations familiales.

Ce cycle est contrôlé par des hormones. Sa durée de référence est de 28 jours pour les femmes des pays occidentaux mais ne constitue qu'une moyenne commode (28 jours = 4 semaines) et ne représente ni la moyenne, ni le mode de sa distribution dans le monde. En Inde, sa moyenne (avec écart-type) a été mesurée à 31,2 ± 3,2 jours en 1974 et à 31,8 ± 6,7 jours dans une étude de 1992.

On accorde un caractère pathologique à des durées de plus ou moins 4 jours.

La durée des menstruations (règles) est de 4 à 6 jours.

II.1.1 Explorations du cycle menstruel : d'un point de vue clinique

Observation de la glaire cervicale :

Les propriétés physiques de la glaire cervicale varient au cours du cycle menstruel sous influence hormonale.

En phase folliculaire débutante (avant l'ovulation), la glaire cervicale présente un maillage étroit. De plus, l'orifice externe du col de l'utérus est fermé.

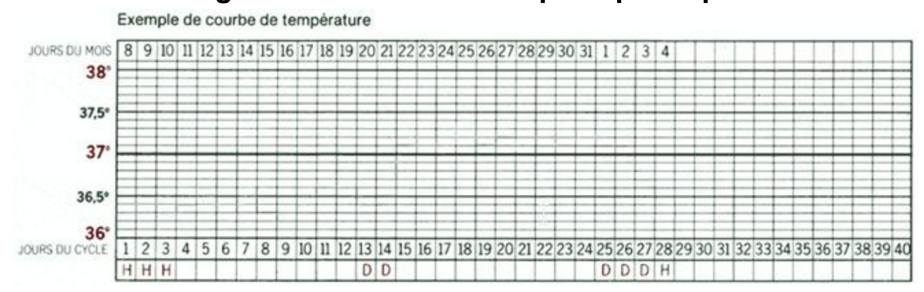
En phase pré-ovulatoire, sous l'influence des œstrogènes, la glaire cervicale est lâche, elle est transparente, son abondance et sa filance augmentent ; ce qui permet l'ascension des spermatozoïdes. À ce moment du cycle, l'orifice externe du col de l'utérus est ouvert.

En phase lutéale, sous l'influence de la progestérone (sécrétée par le corps jaune), la glaire cervicale devient moins abondante et sa viscosité augmente.

II.1.2 Explorations du cycle menstruel : d'un point de vue de la prise de température

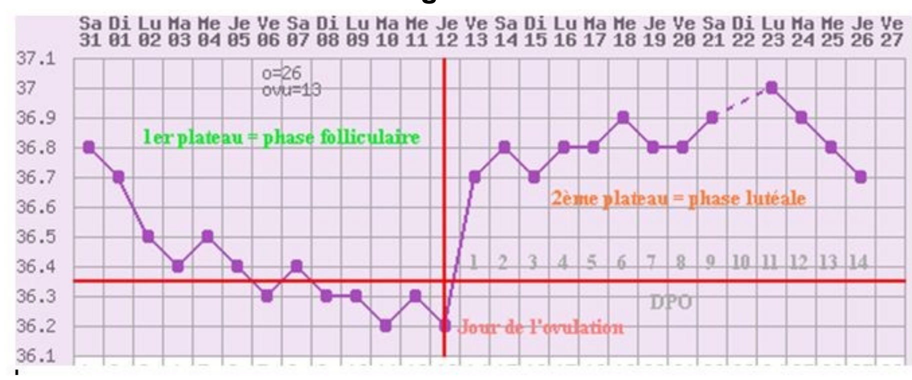
Il existe des variations thermiques au cours du cycle menstruel ; le relevé quotidien de la température permet d'établir une courbe ménothermique. Lors de l'ovulation, on a augmentation de la température corporelle d'à peu près 0,5 °C, et donc à ce moment-là, la femme saura qu'elle est en phase ovulatoire ; cette montée thermique n'est pas prédictive d'une ovulation, mais permet, avec retard, d'affirmer qu'il y a eu une ovulation.

Figure 3 : Courbe thermique biphasique



Source : UVMaF

Figure 4 :



Source : UVMaF

Les autres modes d'explorations peuvent être échographique, biologique et histologique en cas de troubles de l'ovulation.

II.2 RÉGULATIONS HORMONALES

Pendant la deuxième moitié du cycle précèdent, le taux élevé d'oestradiol (E2) et de progestérone agissant via l'axe hypothalamo-hypophysaire supprime la production de FSH et de LH par la glande pituitaire. La production déclinante d'oestradiol et de progestérone par le corps jaune à la fin du cycle élimine cette suppression et le taux de FSH augmente.

Les follicules dans les ovaires nécessitent un seuil de FSH au-dessous duquel aucune stimulation ne se produit. Initialement les valeurs de FSH sont inférieures à ce seuil, mais elles augmentent lentement jusqu'à ce que le seuil soit franchi et dès lors qu'un groupe de follicules est stimulé vers une croissance active. Plusieurs jours de croissance sont nécessaires avant que les follicules commencent à produire l'estradiol qui est sécrété dans le flux sanguin et atteignent l'hypothalamus pour fournir le signal indiquant que le seuil a été atteint. Il y a aussi un taux intermédiaire de production de FSH qui doit être dépassé avant qu'un follicule ne soit porté à sa réponse ovulatoire complète, et un taux maximum qui ne doit pas être dépassé sinon trop de follicules sont stimulés et plusieurs ovulations se produisent. Le taux maximum est seulement de 20 % au-dessus du seuil et en conséquence un contrôle rétroactif précis de la production de FSH par les œstrogènes produits par les follicules est essentiel.

Proche de l'ovulation, le follicule dominant produit rapidement des taux croissants d'estradiol. Cette hormone stimule la production de glaire cervicale et supprime aussi la production de FSH qui passe sous la valeur du seuil, retirant ainsi l'apport nécessaire aux autres follicules qui sont en compétition pour la course à l'ovulation.

La chute du taux de FSH provoque aussi un mécanisme de maturation au sein du follicule dominant qui rend celui-ci réceptif à la seconde gonadotrophine hypophysaire, la LH.

Le taux élevé d'estradiol active par ailleurs un mécanisme rétroactif positif dans l'hypothalamus qui entraîne une décharge massive de LH par la glande pituitaire. Cette décharge de LH est le déclic qui initie la rupture du follicule (ovulation) généralement de 24 à 36 heures après son commencement. La production ovarienne d'estradiol chute brutalement entre l'intervalle séparant le pic de LH et l'ovulation.

Après l'ovulation, le follicule qui s'est rompu est transformé en corps jaune, et la production de la seconde hormone ovarienne, la progestérone, augmente rapidement en même temps que celle d'estradiol. Cette progestérone provoque le changement brutal dans les caractéristiques de la glaire cervicale. La disparition du corps jaune (aux environs du 26e jour) du cycle ovarien (en cas de non fécondation) provoque l'arrêt de la synthèse de progestérone et induit la desquamation d'une partie de l'endomètre qui s'étend sur une période de 3 à 5 jours et se caractérise par des saignements. Le premier jour des règles est aussi le premier jour du nouveau cycle.

Figure 5 : Phase préovulatoire

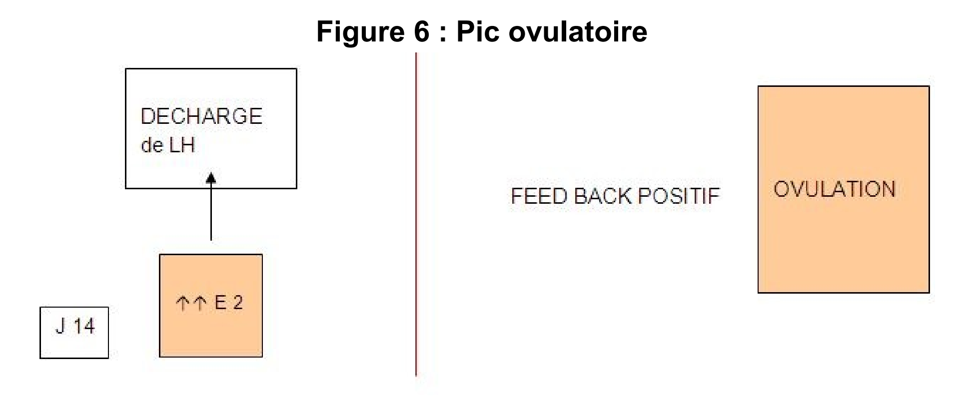
HYPOTHALAMUS
↓
Gn-RH
↓
LH FSH
↓
Croissance folliculiare
↓
Secrétion E 2

FEED BACK NEGATIF

E 2 freine la secrétion de LH FSH

Source : UVMaF

Figure 6 : Pic ovulatoire



Source : UVMaF

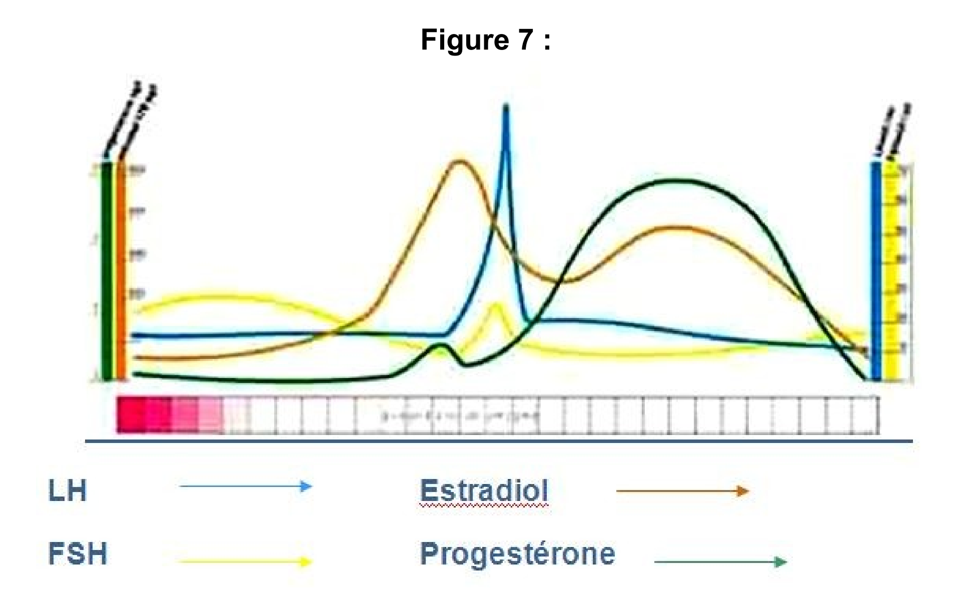
PHASE POST OVULATOIRE

Les taux élevés de E2 et progestérone freinent la sécrétion LH FSH.

EN FIN DE CYCLE

Les sécrétions ovariennes chutent ce qui déclenche les règles.

Figure 7 :



Source : UVMaF

Au total,
A la naissance, le capital de follicules primordiaux est de 1 à 2 millions de follicules. Pendant l'enfance, il y a dégénérescence des follicules passant en nombre de 300.000 à 500.000 à la puberté.

Pendant la vie génitale, 400 à 500 ovulations vont se produire. Chaque cycle correspond au recrutement d'un follicule qui sécrète E2, à sa rupture vers J 14 et à sa transformation en corps jaune. Ce dernier sécrète de la progestérone et involue en 14 jours.

III MÉNOPAUSE ET POST MÉNOPAUSE

III.1 DÉFINITION

On désigne par ménopause le moment où les règles s'arrêtent définitivement. Cependant, il n'est pas toujours aisé de déterminer cet instant puisqu'une ou plusieurs menstruations sporadiques peuvent encore survenir après une période d'aménorrhée de quelques mois.

Le diagnostic de ménopause est donc rétrospectif devant la constatation d'une aménorrhée d'une durée supérieure ou égale à 12 mois.

Elle survient vers 50-52 ans en France. Dix millions de femmes sont concernées.

La ménopause est un phénomène naturel survenant inéluctablement aux alentours de la cinquantaine. Aucune intervention médicale ou d'ordre hygiéno-diététique ne semble susceptible de modifier, en tout cas dans un avenir proche l'âge de sa survenue.

Classiquement, les signes d'appel associent une aménorrhée à des signes climatériques :

- bouffées de chaleur
- crises de sueur nocturnes
- sécheresse vaginale

D'autres signes sont recherchés : troubles du sommeil, céphalées, douleurs articulaires, troubles de l'humeur et du caractère.

Il est théoriquement nécessaire d'attendre 12 mois d'aménorrhée pour parler de ménopause. Elle suit une période d'installation, la préménopause, et correspond à un arrêt de la secrétion ovarienne, naturel ou artificiel.

L'âge de survenue se situe entre de 45 à 55 ans. On parle de ménopause précoce avant 40 ans et tardive après 55 ans.

Pendant la phase de transition, c'est-à-dire pendant la période préménopausique, les troubles suivants peuvent apparaître :

- troubles du cycle, court ou espacé, de durée anormale
- troubles généraux avec prise de poids, céphalées, migraines, troubles circulatoires, agressivité, nervosité.
- mastodynie

III.2 PHYSIOLOGIE

Pendant le préménopause, une phase de transition de quelques années s'installe au cours de laquelle les cycles sont anovulatoires . Il existe une insuffisance lutéale qui provoque une hyperoestrogénie.

A la ménopause, le stock de follicules ovariens est définitivement épuisé et la sécrétion d'oestrogénes s'arrête.

Figure 8 : exemples de normes biologiques

	Préménopause	Ménopause
FSH	élevée	très élevée
LH	normale	très élevée
E2	variable	effondrée
Pg	abaissée	effondrée

Source : UVMaF

III.3 CONSÉQUENCES À COURT TERME

III.3.1 Le syndrome climatérique

Il correspond aux conséquences de l'hypo-oestrogénie. Ces manifestations sont très variables d'une femme à l'autre, dans leur fréquence, intensité, moment d'apparition et durée.

Les bouffées de chaleur :

Elles sont constatées dans plus de 65 % des cas vers 50-55 ans. Leur intensité est variable depuis la simple rougeur de la face jusqu'à la grande bouffée de chaleur vasomotrice (BVM) défigurant la femme : la rougeur monte du tronc vers la face et s'accompagne de sueurs profuses le plus souvent la nuit . Elles cèdent à une oestrogénothérapie modérée. Les bouffées de chaleur traduisent vraisemblablement un désordre au niveau des amines cérébrales, désordre spécifiquement induit par la carence oestrogénique ménopausique. Elles durent en général quelques mois mais peuvent se poursuivre pendant des années : 15% des femmes de 75 ans peuvent encore se plaindre de BVM.

III.3.2 Le psychisme et la sexualité :

D'autres troubles sont parfois ressentis par les femmes en période ménopausique. Ces troubles ne sont pas toujours liés à la carence oestrogénique. Il s'agit de trouble de l'humeur (irritabilité, état dépressif, anxiété, tristesse) chez 40 % des femmes, d'une insomnie, de pertes de mémoire, de sécheresse vaginale pouvant être à l'origine de dyspareunie, de modifications de la libido, de modifications de la voix, etc…

III.3.3 Les modifications physiques

La vulve, le vagin, l’utérus :

L'atrophie de la vulve et du vagin survient plus ou moins rapidement après la ménopause. Les grandes et petites lèvres s'amincissent, se dépigmentent, deviennent moins saillantes, le repli des petites lèvres peut disparaître totalement.

L'orifice vulvaire se rétrécit ainsi que la lumière vaginale. La muqueuse vaginale devenant sèche, fragile, saigne facilement au moindre contact.

Les culs de sacs vaginaux s'estompent. Le col utérin se remarque, dans les cas extrêmes, uniquement par un orifice punctiforme au fond de la cavité vaginale.

La flore de protection vaginale s’appauvrit et entraîne une sensibilité plus grande aux infections.de l’épithélium aminci.

L'atrophie du col utérin est marquée par une diminution de la taille du col. Les lèvres du col se rapprochent et l'orifice cervical tend à se fermer, voire même à disparaître.

La jonction épithélium cylindrique-épithélium pavimenteux recule à l'intérieur du canal cervical, devenant en général inaccessible à la colposcopie, rendant parfois difficile la pratique d’un frottis au niveau de la zone de jonction.

Les voies urinaires :

L’atrophie peut favoriser les troubles urinaires tels que la dysurie, l’incontinence urinaire ou l’impériosité mictionnelle.

Les poils et les cheveux :

Ils tendent à se clairsemer dans les zones dépendantes des oestrogènes. Au contraire, une pilosité de type androgénique peut apparaître à la lèvre supérieure et aux joues.

La peau :

La carence oestrogénique est responsable d'un amincissement de la peau. Elle est moins élastique. Il existe fréquemment une hyperséborrhée.

Le poids :

L’index de masse corporel augmente après 50 ans. Les causes sont multiples : diminution des dépenses énergétiques, augmentation de l’apport calorique, redistribution de la masse corporelle avec une augmentation de la masse grasse abdominale et une diminution de la masse maigre.

III.4 SUIVI GYNÉCOLOGIQUE

Il comporte :

L’interrogatoire :

- Recherche d'antécédents familiaux et personnels (phlébite, cancers, fractures)
- Vérification de l'existence d'une aménorrhée
- Appréciation de l'importance des troubles climatériques

III.4.1 L'examen clinique

- Général (poids, TA, état veineux,…). La mesure de la taille est nécessaire pour préciser s'il y a une perte de taille. Une perte de plus de 3 cm est une indication à l'ostéodensitométrie.
- Gynécologique :
  - seins : il existe une involution adipeuse et une baisse de la tonicité. La taille des seins diminue et l'aréole se dépigmente.
  - vulve, vagin : on constate une atrophie et une dépigmentaton, ainsi qu'une sécheresse et parfois des érosions.
  - col utérin : son orifice est ponctiforme, il n'y a plus de glaire cervicale
  - toucher vaginal : recherche de pathologies utérines et annexielles. L'utérus est atrophié, l'endomètre aminci (< 5 mm)

III.4.2 Les examens complémentaires

La prescription d''examens complémentaires est le plus souvent inutile. Dans certaines situations, ils sont réalisés :

- pour confirmer le diagnostic de ménopause :
  - s'il existe des difficultés pour diagnostiquer l'aménorrhée (hystérectomie)
  - si ce tableau est incomplet ou survient à un âge inhabituel (< 40 ans)
  - éventuellement chez une femme prenant encore une contraception orale (prélèvement au 7ème jour après la dernière prise du THS)

On dose alors FSH et E2. La FSH revient > 30 UI/l et l'E 2 < 30pg/l.

- pour évaluer les risques et les bénéfices d'un traitement éventuel :
  - Dosages biologiques : cholestérol, triglycérides, glycémie
  - Mammographie (si non réalisée depuis moins de 2 ans)
  - Frottis cervicovaginal (a vérifier le terme) à faire si non réalisé depuis 3 ans

- Densitométrie minérale osseuse par technique biphotonique devant des facteurs de risque d'ostéoporose ou systématiquement pour certains afin d'évaluer la déminéralisation osseuse.
- Echographie pelvienne devant des signes d'appel.

En cas d'aménorrhée de moins de 12 mois ou si l'examen clinique révèle une imprégnation estrogénique (présence de glaire cervicale), on pourra pratiquer un test aux progestatifs. S'il est négatif (c'est-à-dire, pas de survenue d'hémorragie de privation après la prise de 10 à 12 jours de progestérone ou d'un progestatif), cela confirme une hypo-oestrogénie (<= ménopause). Au contraire, la survenue de règles témoigne d'une persistance d'un fonctionnement ovarien avec sécrétion d'estrogènes.

III.5 COMPLICATIONS

III.5.1 Ostéoporose post-ménopausique

Elle se définit par un état du squelette caractérisé par une diminution de la solidité osseuse exposant la femme à un risque accru de fracture.

L'ostéoporose par déminéralisation osseuse est un phénomène physiologique lié au vieillissement mais dont le processus s'accélère à la ménopause. La perte osseuse est de 1 à 2% par an à cette période contre 0,3% à 30 ans.

Elle constitue un réel problème de santé publique puisque 25% des femmes sont concernées.

L'ostéoporose post-ménopausique constitue la complication la plus grave de la carence oestrogénique responsable d'une accélération brutale de la perte osseuse. Elle se manifeste 7 à 10 ans après l'arrêt des règles. Sur les 10 millions de femmes françaises ménopausées, 2,5 millions seront donc atteintes de cette maladie.

L'importance de l'ostéoporose dépend de deux éléments : la vitesse de déminéralisation et la masse osseuse initiale atteinte à la puberté constituant ainsi un capital. Ces deux éléments sont dépendants de facteurs génétiques et de facteurs comportementaux (apport calcique, exercice physique).

D'autres facteurs aggravent l'ostéoporose : la malnutrition, le tabac et l'alcool.

L'ostéoporose favorise la survenue de tassements et de fractures pour des traumatismes minimes. Les fractures sont la conséquence d'une diminution de la solidité osseuse. Cette solidité doit intégrer la masse osseuse et la qualité osseuse (micro-architecture, remodelage, minéralisation). Les fractures les plus fréquentes siègent au niveau des vertèbres et des poignets (os trabéculaire, spongieux) alors que les fractures liées à l'âge

sont celles des os longs (os cortical). Par ordre de fréquence, ceux sont les fractures du rachis puis du poignet et enfin du col fémur.

Ces fractures grèveront lourdement l'avenir des femmes concernées par ce problème avec 40% de complications et une mortalité de 25%.

Le nombre de fractures du col du fémur double tous les 5 ans après 60 ans chez la femme, contre tous les 7 ans chez l'homme. 40 % des femmes âgées de 80 ans ou plus ont été victimes d'une fracture uni ou bilatérale du col du fémur.

Le risque fracturaire est apprécié par l'analyse :

- de l'âge
- des antécédents : fractures ostéoporotiques dans la famille, antécédents de fractures personnelles
- des risques de chute

Cette analyse est complétée par un examen complémentaire, la densitométrie osseuse.

La Densitométrie minérale osseuse (Densitométrie minérale osseuse) par technique biphotonique est demandée devant des facteurs de risque d'ostéoporose. Celle-ci se définit par un T score densitométrique inférieur à – 2,5.

Toute diminution d'un écart type de la densité minérale osseuse est associée à un doublement du risque de fracture ostéoporotique.

III.5.2 Athérosclérose coronarienne

Avant la ménopause, les maladies coronariennes sont beaucoup plus fréquentes chez l'homme que chez la femme. Après la ménopause, progressivement la fréquence des coronaropathies féminines va rejoindre celles des hommes. Le rôle respectif de l’âge et de la carence oestrogénique est controversé. Les autres facteurs sont :

- Les modifications du métabolisme lipidique (Cholestérol total, LDL-Cholestérol)
- Les modifications de certains facteurs de coagulation (facteur VII, fibrinogène)
- La glycémie ne varie pas physiologiquement à cette période.

Il existe un doublement de la fréquence des accidents coronariens après la ménopause.

III.6 TRAITEMENT

III.6.1 La problématique

Pendant la ménopause, on peut compenser le déficit oestrogénique afin d'améliorer la symptomatologie et prévenir les complications minimisant les risques liés au traitement. Malgré de très nombreux travaux cliniques biologiques et épidémiologiques consacrés à la ménopause depuis 50 ans plusieurs incertitudes demeurent :

- Quelles sont les conséquences propres à la carence oestrogénique, c'est-à-dire indépendantes de l'âge ?
- Quels sont les effets de la compensation hormonale sur les conséquences de la carence hormonale mais aussi du viellissement ?
- Quel est le traitement le plus adapté à une prévention sans risque ?
- Quels sont les effets secondaires de cette substitution hormonale ?
- Quelle doit être la durée minimale indispensable à l'obtention d'un effort préventif sur tel ou tel organe ?

Pendant la période préménopausique, l'insuffisance lutéale peut être compensée par l'administration de progestatifs de J15 à J25.

Les progestatifs sont indiqués pour éviter l'hypertrophie endométriale.

En fait, la prise en charge se justifie si les signes climatériques gênent la qualité de vie de la femme. Une information précise et adaptée sur les avantages, les inconvénients et les risques éventuels (balance bénéfices/risques) doit lui être dispensée. La femme ne doit pas présenter de contre-indications à ce type de traitement substitutif. Actuellement, moins de 25% des femmes ménopausées sont traitées.

III.6.2 Les principaux traitements de la ménopause

on distingue le traitement hormonal substitutif (traitement hormonal substitutif) et les traitements non hormonaux.

Le THS simule l'imprégnation hormonale de l'âge de procréation et comporte donc un traitement substitutif associant un oestrogène naturel à un traitement progestatif. Le schéma thérapeutique peut être :

- séquentiel (il induit des hémorragies de privation)
- combiné dit "sans règles".

Le choix de la durée optimale du traitement n'est pas clairement établi.

La voie d'administration doit privilégier les formes non orales pour diminuer les risques thrombotiques.

III.6.2.1 Les principales molécules sont :

- **Les oestrogénes :** naturels ou de synthèse (estérifiés ou conjugués) utilisés par voie orale ou par voie cutanée (patch, gel).

Les principaux composés sont :

- Par voie orale : 17 B Oestradiol (estrofem, Progynova, Oromone, Provames, Estreva)
- Par voie cutanée :
  - patch: Estraderm, Dermestril, Oesclim, Systen, Thaïs, Climara, Femsept, Menorest
  - gel : Oestrogel, Estréva,

La voie d'administration transdermique pourrait avoir un intérêt dans la mesure où elle permet d'éviter le premier passage hépatique.

La dose d'oestrogènes efficace sur la prévention de l'ostéoporose est de 1 à 2 mg de17 B Oestradiol ou de 25 à 50 à µg par voie transdermique. L'effet sur l'ostéoporose est prédominant au niveau du rachis, plus incertain au niveau du col fémoral. La prévention des fractures a été démontrée (WHI 2002).

- **Les progestatifs :** progestérone naturelle (utrogestan®, estima®, menaelle®) ou de synthèse.

Le progestatif est ajouté au traitement estrogénique pour éviter le risque de cancer de l'endomètre. (12j / mois au minimum)

Chez la femme hystérectomisée, il n'est pas nécessaire d'ajouter au traitement estrogénique de la progestérone micronisée ou un progestatif.

La principale voie d'administration est orale ou inta-utérine par l'intermédiaire d'un DIU.

Les modalités de prise dépendent du désir de persistance de règles par la femme :

- Si elle ne souhaite pas de règles, la prise sera combinée,
- Si elle désire conserver des règles, la prise sera séquentielle : oestrogène puis association oestrogène et progestatifs.

Le traitement est dit continu lorsqu'il n'y a aucun arrêt.

Il est dit discontinu en cas de période d'arrêt (ex : 25j/mois, ou 4 semaines/5)

La durée d'administration du THS doit être ajustée aux objectifs du traitement. Il est cependant recommandé de le limiter à 5 ans et d'évaluer tous les ans la balance bénéfices/risques.

III.6.2.2 La surveillance du traitement

Elle comporte en premier lieu la recherche d'un sous ou sur-dosage :

- En cas de sous-dosage, les bouffées de chaleur et la sécheresse vaginale peuvent ré-apparaître. Dans cette situation, on augmente la dose d’oestrogènes.
- En cas de surdosage en oestrogène, les seins sont tendus et les règles sont abondantes. Dans cette situation, on diminue la dose d’oestrogènes. Les progestatifs peuvent être également responsables de mastodynies.

Un examen clinique est réalisé à 3 mois puis tous les 6 à 12 mois. La pratique des frottis cervico vaginaux, des dosages de cholestérol, transaminases, glycémie peuvent être réalisés tous les 3 ans en l'absence de risque particulier. Le dépistage organisé recommande une mammographie tous les 2 ans. La DMO ne doit pas être répétée avant 2 à 3 ans.

III.6.3 Les principales contre-indications

- Absolues : cancer du sein, maladies thrombo-emboliques (antécédents de phlébite profonde inexpliquée, d’embolie pulmonaire, d’accidents emboligènes inexpliqués pour les voies orales du THM) et des maladies plus rares (lupus, tumeur hypophysaire, porphyrie, affections hépatiques graves et évolutives, hyperlipidémie sévères, HTA grave)
- Relatives : elles nécessitent une discussion en fonction de leur sévèrité et du contexte. (fibrome, endométriose, mastopathies bénignes, HTA, Diabète insulino-dépendant, antécédents familiaux de cancer du sien, de l’endomètre, cholestase, …)

III.6.4 Les principaux effets bénéfiques

- Prévention ou traitement des complications à court et moyen terme : bouffées de chaleur, atrophie vaginale, troubles de l’humeur.
- Prévention des complications à long terme :
    - Ostéoporose : diminution de 50% des fractures ostéoporotiques (rachis)
    - Risque cardio-vasculaires : l'effet du THS est depuis l'étude WHI, contestée en prévention des risques cardio-vasculaires.
    - Troubles cognitifs : diminution probable de l’incidence de la maladie d’Alzheimer
    - Cancer du colon : diminution probable de son incidence

III.6.5 Les principales complications

Ce sont les maladies thrombo-emboliques et les cancers hormono-dépendants (cancer du sein et de l'endomètre)

III.6.6 Hygiène de vie et traitement non-hormonal

Dans tous les cas, il faut recommander une bonne hygiène de vie : avec des activités physiques régulières (30 à 45 mn de marche rapide par jour) pour la prévention des risques cardiovasculaires et osseux et une alimentation équilibrée (calcium 1200 à 1500 mg/jour et vitamine D). Les Phytoestrogènes (ex : isoflavone) sont des compléments alimentaires qui n'ont pas l'AMM. Leur efficacité est discutée et des réserves ont été émises par l'AFSSAPS.

L'avenir de la prise en charge par substitution médicamenteuse est conditionné par les effets produits. Il est évident que si une molécule s'avérait plus avantageuse pour le sein que d'autres, ou si un stéroïde se révélait plus efficace dans la prévention cardio-vasculaire ou de la maladie d'Alzheimer, les habitudes thérapeutiques s'en trouveraient considérablement modifiées. De plus, l'observance du THS implique une meilleure information des patientes et une mise à disposition de molécules et de formes galéniques plus appropriées à des traitements de longue durée. Un éventail suffisamment large d'efforts doit être fourni pour adapter un schéma thérapeutique à chaque consultante.

IV BIBLIOGRAPHIE

Puberté :

Bibliographie : Lansac. J, Lecomte .P , Marret .H. Gynécologie 6e édition Masson 2002 592 p

Bibliographie : Sultan C. Puberté normale, données récentes. Réalités en Gynécologie Obstétrique, 1999, 40, 8-12

Ménopause :

CNGOF MAJ ://2007 cngof.asso.fr : http://www.cngof.asso.fr/

Bibliographie : Drapier-Faure E. La ménopause ; Précis de gynécologie-obstétrique Masson 2003 .289 p

Bibliographie : Lansac J, Lecomte P, Marret H. Gynécologie 6e édition Masson 2002. 592 p

Bibliographie : Magnusson C, baron JA, Correla N, Bergstrom R, Adams Mo ; Breat cancer risk following long term oestrogen and oestrogen-progestin replacement therapy. Int J Cancer 199 ; 81 : 339-44

Bibliographie : Rozenbaum H. Pourquoi la ménopause est-elle devenue un problème de Santé Publique ? Reprod Hum Horm 1998 ; 11 ; 213-25

V ANNEXES

ABRÉVIATIONS

- DMO : Densitométrie minérale osseuse
- THS : traitement hormonal substitutif